ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

Année 1951 N° 37

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE QUELQUES FACTEURS LIPOTROPES EN HÉPATOLOGIE VÉTÉRINAIRE

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Décembre 1951

DEVANT LA

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE TOULOUSE

PAR

Georges-François CHAMOISEAU

Né le 5 Octobre 1927, à Fort-de-France (Martinique)

JURY { *Président* : M. VINCENT, Professeur à la Faculté de Médecine. *Assesseurs* { M. DARRASPEN, Professeur à l'Ecole Vétérinaire. M. GODFRAIN, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.

TOULOUSE

IMPRIMERIE OUVRIÈRE

6, Rue Bayard, 6

1951

CHAMOISEAU
(Georges-François)

Contribution à l'Etude de quelques Facteurs Lipotropes en Hépatologie Vétérinaire.

IMPRIMERIE OUVRIÈRE, 6, Rue Bayard, Toulouse.

Thèse Vétérinaire Toulouse,
N° 37, 1951, in-8°, 76 pages.

CHAMOISEAU
(Georges-François)

Contribution à l'Etude de quelques Facteurs Lipotropes en Hépatologie Vétérinaire.

IMPRIMERIE OUVRIÈRE, 6, Rue Bayard, Toulouse.

Thèse Vétérinaire Toulouse,
N° 37, 1951, in-8°, 76 pages.

CHAMOISEAU
(Georges-François)

Contribution à l'Etude de quelques Facteurs Lipotropes en Hépatologie Vétérinaire.

IMPRIMERIE OUVRIÈRE, 6, Rue Bayard, Toulouse.

Thèse Vétérinaire Toulouse,
N° 37, 1951, in-8°, 76 pages.

CHAMOISEAU
(Georges-François)

Contribution à l'Etude de quelques Facteurs Lipotropes en Hépatologie Vétérinaire.

IMPRIMERIE OUVRIÈRE, 6, Rue Bayard, Toulouse.

Thèse Vétérinaire Toulouse,
N° 37, 1951, in-8°, 76 pages.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
QUELQUES FACTEURS LIPOTROPES
EN
HÉPATOLOGIE VÉTÉRINAIRE

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

Année 1951 N° 87

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE QUELQUES FACTEURS LIPOTROPES EN HÉPATOLOGIE VÉTÉRINAIRE

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Décembre 1951

DEVANT LA

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE TOULOUSE

PAR

Georges-François CHAMOISEAU

Né le 5 Octobre 1927, à Fort-de-France (Martinique)

JURY
- *Président* : M. VINCENT, Professeur à la Faculté de Médecine.
- *Assesseurs* : M. DARRASPEN, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.
- *Assesseurs* : M. GODFRAIN, Professeur à l'Ecole Vétérinaire.

TOULOUSE
IMPRIMERIE OUVRIÈRE
6, Rue Bayard, 6
—
1951

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

PERSONNEL ENSEIGNANT

	MM.
DIRECTEUR HONORAIRE	MARTIN.
PROFESSEUR HONORAIRE	LECLAINCHE.
DIRECTEUR	PONS.

PROFESSEURS

	MM.
I. — Chimie et Pharmacie	GODFRAIN.
II. — Anatomie	FLORENTIN.
III. — Physiologie	BRUNAUD
IV. — Anatomie pathologique. - Inspection des viandes	LOMBARD.
V. — Parasitologie	BRIZARD.
VI. — Médecine	DARRASPEN.
VII. — Chirurgie	N...
VIII. — Pathologie du bétail	BERTHELON.
IX. — Maladies microbiennes	SAURAT.
X. — Zootechnie	PONS.

AGREGES

	MM.
Anatomie	BENOIT.
Médecine	FLORIO.
Chirurgie	PUGET.

CHEFS DE TRAVAUX

	MM.
Pathologie du bétail	TOURNUT.
Maladies microbiennes	LAUTIE
Physiologie	LABOUCHE.

COURS COMPLEMENTAIRES

Pisciculture et maladies des poissons	SECONDAT.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (Délibération de la Faculté, en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole, en date du 13 juin 1924).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MON PERE

A MES SŒURS CHERIES

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

AUX DOCTEURS VETERINAIRES

ROBERT ROSE-ROSETTE

AUGUSTE LINZAU

Qui ont guidé mes premiers pas dans la carrière.

A MA TANTE

Qui ne recule devant aucun sacrifice dès qu'il s'agit de mon avenir.

Filiale reconnaissance.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur VINCENT
Professeur a la Faculté de Médecine de Toulouse

Pour le très grand honneur qu'il nous fait d'accepter la présidence de notre jury de thèse.

A NOTRE JURY DE THESE

A Monsieur le Professeur DARRASPEN
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Chevalier de la Légion d'honneur

Merci.

A Monsieur le Professeur GODFRAIN
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Qu'il trouve, ici, l'expression de nos sentiments respectueux.

A MONSIEUR R. FLORIO

Chef de Travaux Agrégé

a l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Qu'il trouve, ici, l'assurance de notre profonde reconnaissance.

A TOUS MES MAITRES DE L'ECOLE DE TOULOUSE

AVANT-PROPOS

Pour clore notre scolarité, nous aurions pu présenter un travail concernant la Martinique. Nous y avons longtemps pensé, mais quatre années d'éloignement de notre île natale nous ont rendu le choix du sujet difficile, sinon impossible. Ne pouvant rendre, par là, un hommage à notre pays, nous avons été porté à choisir un thème qui satisfit nos jeunes élans, en l'occurrence le goût du moderne ainsi que notre désir, toujours mal satisfait, de guérir. Mis au courant, de façon fortuite, des résultats merveilleux obtenus, chez l'Homme, dans le traitement des cirrhoses hépatiques par les facteurs lipotropes, nous avons cru trouver là le sujet d'un travail flattant nos aspirations. Nous avons pu, en effet, nous convaincre, au cours d'une fréquentation assidue du Service de Clinique Médicale de M. le professeur Darraspen, que fréquentes sont les affections digestives chroniques dont sont atteints les animaux domestiques, que, le plus souvent, elles sont d'origine hépatique et que, contre elles, enfin, la clinique ne disposait que de médicaments palliatifs.

Les dyspepsies extra-digestives d'obédience hépatique constituaient donc, à notre avis, une indication de choix des facteurs lipotropes. Nous fîmes part à notre maître

de nos intentions de faire des essais cliniques et c'est avec ses plus vifs encouragements que le choix de notre sujet fut fixé.

Qu'il nous permette, ici, de le remercier pour les encouragements qu'il nous prodigua et des conseils qu'il ne cessa de nous dispenser en marge de son enseignement théorique et pratique. Et, puisque nous en sommes aux remerciements, notre devoir est d'en présenter d'aussi sincères aux autres membres du Corps enseignant de l'Ecole. Dans l'expression de notre reconnaissance dont nous les assurons tous, on ne nous en voudra pas de ne pouvoir tous les nommer, depuis ceux qui nous ont appris l'observation et l'expérience, bases de notre médecine, jusqu'à ceux qui, avec bienveillance, nous enseignèrent les secrets de la Pathologie ou nous nantirent de précieux conseils tant pour la vie que pour l'exercice de notre profession. Mais qu'on nous concède de consacrer une pensée toute particulière à M. R. Florio, Chef de Clinique Agrégé, qui consentit à se donner largement à la direction de notre travail et à nous faire bénéficier de sa magnifique expérience de la question. Nous ne saurions trop le remercier.

C'est avec la plus grande joie que nous avons entrepris ce travail, qui concluera quatre années d'efforts sérieux. Il est obligatoirement modeste puisque son auteur, quoiqu'il voulut y donner le meilleur de lui-même, reste encore très inexpérimenté vu que, ses « classes terminées, ses études commencent. »

INTRODUCTION

L'avènement récent, en thérapeutique, des facteurs lipotropes : choline, méthionine, inositol, etc..., constitue un très net progrès tant pour l'hépatologie que pour d'autres domaines de la Pathologie Médicale ou Chirurgicale.

Ces nouvelles médications venant, en matière d'hépatites chroniques, bouleverser des notions que le temps semblait avoir consacrées, ont lancé sur des pistes neuves les recherches des biologistes, des physiologues et des thérapeutes. Les travaux suscités ont été innombrables et, à juste titre d'ailleurs, on reconnaît à tant de substances le pouvoir lipotropique, que nous nous sommes vu dans l'obligation de restreindre les limites de notre étude, ce qui en justifie le titre.

Nous ne nous proposons, ici, que d'apporter notre modeste contribution à l'étude clinique de l'action thérapeutique de la Méthionine et de la Choline, surtout en hépatologie vétérinaire. Nous insistons sur le fait que notre dessein est de présenter essentiellement un travail de clinique et d'observation nous permettant de délimiter les indications d'une thérapeutique qui ne constitue aucunement une panacée.

Notre travail comprend cinq chapitres.

Trois en sont consacrés, respectivement, aux bases physiologiques, physio-pathologiques et au mécanisme d'action des facteurs lipotropes. Le quatrième à la pharmacodynamie de la Choline, de la Méthionine, de l'Inositol et d'un complexe lipotropique. Le cinquième, à l'étude de ces quatre facteurs lipotropes en clinique et à quelques observations.

En dernier lieu, enfin, nous tirerons les conclusions qui s'imposent.

CHAPITRE PREMIER

RAPPEL DES ROLES DU FOIE DANS LE MÉTABOLISME DES LIPIDES

Nos connaissances sur les différentes fonctions du foie dans le métabolisme des lipides, ont été grandement améliorées par l'étude des facteurs qui favorisent une stéatose dans cet organe. **Leathes** et **Roger** définissaient déjà clairement, en 1925, le rôle général du foie. C'est un lieu de passage des graisses et le siège de certaines de leurs transformations; mais il ne fonctionne que temporairement comme réservoir et seulement s'il ne peut accomplir assez rapidement ses différentes fonctions ou si un obstacle quelconque s'y oppose.

Considérons, d'abord, la désaturation des acides gras qui met, de façon sérieuse, les cellules hépatiques à contribution.

Le foie contient les acides gras les moins saturés de l'organisme, mais cet état de choses peut aussi provenir d'une sélection d'acides désaturés. **Sinclair** a montré que les phosphatides de cet organe étaient avides de ces substances. On a isolé des déshydrogé-

nases d'acides gras dans beaucoup d'autres tissus que le foie et il est intéressant de noter que le tissu adipeux en renferme une. Le foie est probablement aussi l'organe où s'effectue la réaction inverse : la saturation des acides gras; les corps sont, en effet, en constante transformation dans l'organisme et on a montré, au moyen de dentérium, que le Rat peut allonger ou raccourcir les chaînes d'acides gras, les saturer ou désaturer, même si les acides qu'il se donne la peine de synthétiser sont abondamment présentés dans le régime. Notons que la désaturation n'est qu'un stade préparatoire à l'oxydation finale des lécithines et à l'apparition des corps cétoniques dont l'acide acétylacétique est le chef de file, tous corps cétoniques que les muscles et les reins oxyderont ultérieurement.

Il n'est pas certain que le foie soit capable d'hydrolyser les graisses, car la lipase hépatique a plutôt le caractère d'une estérase et son activité s'exerce presque uniquement sur les esters d'acides gras inférieurs. En revanche, un enzyme capable d'hydrolyser les esters du cholestérol a été trouvé par plusieurs auteurs. **Sperry** signale la présence d'un agent estérifiant, mais la coexistence de deux enzymes opposés est peu probable; et il faut admettre, plutôt, que le foie est le siège d'une hydrolyse et non d'une estérification.

Cependant, ces fonctions, pour essentielles qu'elles soient, ne peuvent supplanter cette autre fonction, majeure celle-là, de synthèse du foie pour les phosphatides. Nous savons que cette synthèse est réalisée aux dépens des acides gras, du glycérol, de l'acide phosphorique et de la choline. **London** mon-

tre, le premier, que le sang se charge de phosphatides en traversant le foie et ce fait fut confirmé par la technique moderne des indicateurs biologiques. Les auteurs s'accordent pour attribuer au foie la première place dans la synthèse des phosphatides. **Fischler** et ses collaborateurs montrent, également, avec le P^{32}, que le Chien hépatectomisé synthétise aussi les phosphatides et que les reins et l'intestin de ces animaux en renferment autant que ceux de sujets normaux; mais ils firent cette observation fondamentale que le plasma des animaux privés de foie ne contenait pas de phosphore radioactif dans ses phosphatides. C'était prouver que l'origine des phosphatides du plasma est uniquement hépatique.

La question de savoir si le foie se borne à synthétiser les lécithines ou si son rôle s'exerce sur le métabolisme de tous les phosphatides, est loin d'être résolu, car si l'origine des céphalines est mal connue, on ignore tout de celle des sphingomyélines.

Pour achever de nous convaincre de l'importance de la synthèse des phosphatides par le foie, nous devrons nous rappeler que les cellules musculaires ne sont capables d'utiliser l'énergie des lipides que si ces derniers leur sont présentés sous la forme de phosphatides; ou que, l'un des éléments constituants de ces lipides complexes venant à manquer, les cellules hépatiques seront dans l'impossibilité de se débarrasser des graisses en les dirigeant vers leurs dépôts naturels. Elles vont donc s'infiltrer de graisses inutilisables. Or, le foie n'est, à aucun titre, un organe de réserve pour les lipides et sa stéatose est toujours l'expression d'un trouble nutritionnel ou

d'un désordre pathologique. En présence d'un tel organe, incapable de réaliser les synthèses phosphatidiques et phospholipidiques, la recherche du facteur défaillant s'impose, recherche qui aboutira à l'identification des facteurs lipotropes.

CHAPITRE II

LES FACTEURS LIPOTROPES LEURS BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES

1) DEFINITIONS :

STEATOSE. — LIPOTROPIE

On nomme « **Stéatose** », surcharge graisseuse ou état gras du foie, un état qui se caractérise par le dépôt de substances lipidiques dans les cellules de cet organe. Il convient de faire la distinction entre la surcharge graisseuse et la dégénérescence du même nom. Cette différenciation a des bases surtout histologiques. La cellule en surcharge graisseuse, en effet, renferme, généralement, une grosse goutte de graisse, quelquefois plusieurs assez grosses. Dans la dégénérescence, les gouttes de graisse sont nombreuses et petites. De plus, dans la surcharge, le noyau des cellules est colorable normalement, mais plus refoulé à la périphérie, tandis que, dans la dégénérescence, ce noyau conserve sa place, mais sa colorabilité est plus ou moins faible, parfois nulle.

Nous avons déjà donné, plus haut, un bref aperçu de l'étiopathogénie de ce phénomène et, parmi les

quatre corps énumérés à partir desquels la cellule hépatique élabore les phosphatides, l'expérience assigne un rôle remarquable à la choline. Cette base aminée, pour prendre un exemple, est souvent absente lorsque survient une stéatose hépatique. Inversement, un régime riche en choline fait disparaître cette surcharge. La preuve est faite que la choline est bien un agent lipotrope, c'est-à-dire anti-stéatogène, la lipotropie étant la faculté d'assurer promptement le transport, la répartition et la métabolisation des lipides.

En fait, il ne suffit pas que cette base aminée soit présente pour pallier la stéatose; il faut aussi qu'aucun poison ne puisse entraver les réactions enzymatiques, la phosphorylation en particulier. C'est assez dire qu'à côté des facteurs bienfaisants lipotropiques, se profile l'ombre menaçante des corps toxiques ou microbiens, préjudiciables aux jeux des diastases et à l'intégrité des cellules hépatiques et qui méritent pleinement la dénomination d'agents stéatogènes. Mieux encore, s'il est vrai que la choline est indispensable au foie pour préparer les phosphatides, il s'avère également exact que les cellules hépatiques sont responsables de la synthèse de cette base aminée. Cette synthèse n'est possible — dans la norme — que si le foie dispose de petits groupements « méthyl » CH^3, « pointes de lance » des molécules actives (**Cruz**). Les groupements « méthyl » sont très simples. L'organisme ne sait pas les synthétiser. Il les trouve, heureusement, préformés dans l'alimentation et — source infime — dans les produits du métabolisme de la flore intestinale. Nous retrouverons les conclusions pratiques de ces données au

chapitre V de notre travail, consacré à l'étude clinique des facteurs lipotropes qui nous occuperont.

Les corps donneurs de méthyl capables de se conduire comme des facteurs lipotropes sont nombreux. Les plus étudiés sont : la bétaïne, la méthylcystéine, le diméthylsulfure, la S-méthyl-thiourée, la xanthogénate de méthyl, les méthylpurines comme la caféine, la théobromine, la théophylline et, enfin et surtout, la méthionine.

Rappelons, pour mémoire, les possibilités méthylantes de l'alanine, de la leucine, la méthylleucine, le scatole, l'ansérine, la sarcosine. Cette dernière aurait une action méthylante très discutée et, en fait, ce serait, rapporte **Gonnard**, le glycocolle, son dérivé de déméthylation, qui agirait comme méthylant.

Enfin, il est intéressant de noter que la caféine n'intervient pas normalement dans les phénomènes de méthylation, mais que son rôle de donneur de méthyl fait apparaître un aspect nouveau de son action pharmacodynamique.

2) LA STEATOSE : ETIOLOGIE

La liste d'autres agents anti-stéatogènes, originellement très divers, est loin d'être négligeable. Il n'est que de passer en revue les diverses causes de la stéatose hépatique pour s'en rendre compte.

a) Stéatose par déséquilibre alimentaire

On sait que le patrimoine en lipides de l'organisme n'est pas uniquement d'origine digestive. La métamorphose du glucose en glycérine et en acides gras est bien connue et, si l'origine des graisses d'obédience protidique est fort discutée, il est, malgré tout, in-

contestable que les protides participent à la genèse des lipides, les glucides leur servant, à cette occasion, de corps intermédiaires. Donc, la stéatose n'exige pas, pour sa formation, un excès de graisses alimentaires. Il peut, également, être observé avec un régime à prédominance de glucides.

Cette notion de foie gras par déséquilibre alimentaire n'a, pourtant, reçu application qu'en 1932, avec **Best** et ses collaborateurs. Les auteurs ont établi que le Rat, soumis à un régime composé de céréales et de 40 pour 100 de graisses, avec adjonction de toutes les vitamines connues, était, au bout de deux à trois semaines, atteint de « dégénérescence » graisseuse du foie. **Best** note, dès cette époque, que la choline empêche le développement de cette stéatose sur le Rat.

Channon et **Wilkinson,** confirment l'action lipotrope de certaines protéines : astreints à une alimentation à base de caséinogène, de lard et de glucose, des rats ont un foie d'autant moins infiltré de graisses que la quantité de protides ingérés est plus grande. Ces auteurs établissent que les différents protides ne protègent pas au même degré contre la stéatose hépatique : cette divergence d'action est fonction de leur composition variable en amino-acides soufrés.

Tous les amino-acides soufrés ne sont pas, pour autant, des facteurs lipotropes. La cystine, au contraire, favorise la surcharge graisseuse du foie. A l'opposé, la méthionine est un excellent facteur antistéatogène, chez le Rat, à telle enseigne que **Tucker** et **Eckstein** n'hésitent pas à affirmer que l'effet lipotrope des protéines alimentaires serait sous la dé-

pendance de leur teneur en méthionine. Ainsi, l'arachine, corps stéatogène, est très pauvre en méthionine. Pour **Du Vignaud,** le taux des lipides hépatiques du Rat s'élève lorsque l'apport azoté est constitué par un mélange d'amino-acides dépourvu de méthionine; il redevient normal si on ajoute, à la nourriture, 0,7 à 0,4 pour 100 de méthionine. C'est donc que les autres amino-acides sont sans action lipotrope, la sérine exceptée.

Il est trois observations capables de témoigner du rôle du déséquilibre alimentaire dans la genèse des stéatoses hépatiques. Signalons, d'abord, le fameux « foie gras » de l'Oie de Toulouse, qui est, en somme, une illustration de stéatose par surcharge graisseuse. Dans le type « foie blanc crème, jaunâtre, mou, volumineux », nos maîtres ont constaté la disparition de la structure hépatique; le foie « blanc, rosé, rose, ferme, onctueux », de qualité optima, s'accomode d'une conservation incomplète de l'architecture organique. Ces foies gras résultent d'un gavage coïncidant avec la perte de toute latitude à un exercice quelconque. Dans le Sud-Ouest de la France, le gavage est effectué avec du maïs, graine possédant des principes lipidiques (4 pour 100) et, surtout, glucidiques (71 pour 100), hautement énergétiques. Aliment à prédominance hydro-carbonée, pauvre en protides (9,7 pour 100), il n'est, toutefois, pas démuni de facteurs lipotropes : **Almquist** évalue la cystine (stéatogène) à 1,2 pour 100 et la méthionine à 2,4 pour 100 des protéines totales du maïs; dans le même ordre d'idées, l'orge qui sert à gaver les oies à l'étranger recèle 3,7 pour 100 de méthionine et le blé 2,5 à 2,84 pour 100. Il subsiste donc des obscu-

rités dans le problème soulevé par les agents anti-stéatogènes : ce désaccord avec la théorie d'actualité en est le témoignage. Sans doute convient-il de considérer autant la qualité des facteurs que l'équilibre quantitatif des divers protides inclus dans un aliment, leur rapport optima, tel celui de la cystine et de la méthionine et même, peut-être, faut-il d'avantage tenir compte d'un défaut d'utilisation des amino-acides soufrés, suivant l'état de coction ou de crudité des produits alimentaires, comme nous le verrons avec le soja.

Par surcroît, les éleveurs d'oies de Toulouse insistent, depuis des siècles, sur l'importance de la race, de l'individu, de l'hérédité. Evidemment, il ne faut rien exagérer en ce sens : le Rat peut fournir des foies gras, microscopiquement et histologiquement comparables, toutes proportions gardées, à ceux des oies. Les photographies et les coupes de foie gras appartenant au Rat, présentées par **Himsworth**, en convainquent. Il reste, cependant, que certains acides aminés, indispensables pour les rongeurs, ne le sont pas forcément pour les oiseaux et que ces données ne devraient pas être perdues de vue par les pathologistes dans le déterminisme de la stéatose hépatique. Autre détail suggestif : l'accumulation des graisses dans le tissu conjonctif et les séreuses est indispensable. Le foie gras ne se rencontre jamais sur les oies maigres. Aussi, est-ce en fin de gavage, alors que l'animal possède des réserves adipeuses abondantes, que d'aucuns, pour obtenir des foies plus gros, en facilitant le transfert des graisses tissulaires et leur dépôt dans les cellules hépatiques, proposent des injections de lobe antérieur de l'hypo-

physe ou l'ingestion de poisons stéatogènes : arsenic, phosphore, sels d'antimoine.

La maladie de **Düren** pourrait, également, constituer un exemple de déséquilibre alimentaire très spécial, disons dysprotido-protidique, puisqu'on a pu l'attribuer à la farine de soja, riche en protides mais carencée, en certains cas, en méthionine. **Mattet** et ses assistants ont signalé que le soja cru, qui renferme 2 pour 100 de méthionine, se comporte comme un protide qui en serait dépourvu, tandis que le soja autoclavé ou traité par la chaleur n'a pas les mêmes inconvénients. L'administration de soja cru au jeune rat comme seule ressource d'azote, provoque l'arrêt de la croissance et la mort par nécrose hépatique; ces accidents sont prévenus ou guéris par la méthionine. Ces constatations rendent compte : des hémorragies multiples et de l'hépatite insulaire nécrosante décrites dans la maladie de **Düren** — du nom de la ville rhénane où elle fut identifiée; de l'inanité des recherches en vue de découvrir le toxique contenu dans la farine de soja, copieusement distribuée aux animaux; du fait, enfin, que ce sont les jeunes bovins et les vaches laitières qui sont atteints, car la croissance et la lactation exagèrent les besoins en protides.

La troisième observation illustrant ce paragraphe est la curieuse **épizootie** sévissant dans les élevages du Vison, en Amérique. La maladie se caractérise par une paraplégie, « de la diarrhée noire » et aboutit à la mort dans le marasme. La cavité abdominale renferme d'énormes pelotes adipeuses, d'un jaune gris foncé; la dégénérescence graisseuse du foie est patente. Dans les commémoratifs, ce qui frappe le

plus, c'est la luxuriance des protéines animales du régime. Par ailleurs, la maladie n'est pas transmissible et aucun germe déterminant n'a pu être identifié. Des facteurs génétiques ont été invoqués. Leur rôle est minime auprès de celui du déséquilibre alimentaire hyper-protidique : la mortalité s'est éteinte avec l'augmentation du volume de la ration et la diminution de sa valeur nutritive en protéines. De plus, au début de la maladie, la suppression totale des protides et les injections de thyro-protéine ont permis la survie des animaux.

Ces observations qui, par de nombreux côtés, revêtent un caractère expérimental, doivent inciter à certaines réserves au sujet de l'opinion qui fait des protides des armes excellentes contre toutes les surcharges graisseuses du foie. Car il demeure que l'excès de protides, quand il s'étend sur une longue période, est néfaste et peut provoquer, comme chez le Vison, le contraire de ce que l'on cherche à combattre ou à éviter : la dégénérescense graisseuse du foie. Il ne faut donc pas, par souci de considérations théoriques, transposer sans ménagement du Rat à l'Oie, au Vison et à l'Homme, en transgressant la loi de l'équilibre nutritionnel, qui se porte seule garante du fonctionnement harmonieux de la vie organique.

b) Stéatose par trouble de la nutrition

Des troubles de la nutrition peuvent déclancher l'hépatite graisseuse chez les animaux de laboratoire: c'est le cas de l'avitaminose B. L'addition de levure de bière prévient ou guérit cette infiltration lipidique. Cette levure peut, ainsi, être taxée de lipotropique. En réalité, toutes les vitamines B ne sont pas

anti-stéatogènes : l'excès de la B 1 (thiamine) stimule la dégénérescence graisseuse du foie; seules, la B 6 ou G (pyridoxine), la B 3 (nicotamide ou P P) et la B 5 (acide pantothénique), sont efficientes : elles agiraient comme coenzimes de la déshydrogénase des acides gras supérieurs. En outre, **Lecoq, Chauchard** et **Mazoue** ont fait admettre, par leurs expériences sur le Rat blanc, que l'emploi des acides aminés postule l'intervention de vitamines spécifiques, l'acide folique surtout, que la chronaximétrie permet de caractériser. La vitamine B 12 jouirait aussi de propriétés lipotropiques. Au reste, une vitamine d'un groupe différent, la vitamine K, corrigerait les troubles neuro-musculaires du Rat, dont la réaction pêche par une adjonction supplémentaire de 1 pour 100 d'acides aminés; cette vitamine K serait secondée activement par l'acide folique, ce dernier étant électif pour la métabolisation de la méthionine, de l'histidine et de l'arginine. Enfin, la stéatose par avitaminose B n'est pas compensée par la choline, bien qu'elle le soit en partie par la caséine et la méthionine. Elle ne l'est pas, non plus, par l'Inositol — vitamine 1 du complexe B — qui lutte efficacement contre l'hypervitaminose H. **Gavin** et M^me^ **Henry** ont vu se développer une hépatite graisseuse sous l'influence d'un excès de biotine (vitamine H 1 de **Lecoq**). **Dam**, chez le Poulet et les auteurs précédents chez le Rat, obtiennent la prévention de cette hépatite par addition d'Inositol à la nourriture des animaux.

Lecoq et ses collaborateurs soulignent l'absence d'action de la choline sur cette dégénérescence graisseuse et confirment l'antagonisme vitamine H-Ino-

sitol. Cet antagonisme s'étend aux dérivés de l'acide para-amino-benzoïque (vitamine H 2).

L'Inositol, vitamine anti-foie gras et l'ester nitré du méso-inositol ont, aussi, des propriétés curatives sur cette variété d'hépatite. Leur mode d'action est hypothétique. Le « foie gras, type biotine » contenant une forte proportion de cholestérol, on a cherché à déterminer le comportement de l'inositol vis-à-vis de la cholestérolémie : il occasionne des chutes plus ou moins marquées du taux des cholestérols sanguins. On sait, aussi. qu'il peut entrer en combinaison sous forme de phospholipides. Quant à l'inaction de la choline, pas toujours vitamine anti-cirrhotique, elle n'a d'égale que celle de l'Inositol pour les hépatites par excès de cystine, si bien jugulées par la base aminée. Tant il est juste que « tel facteur qui s'oppose à une stéatose d'origine déterminée peut donc rester sans effet sur une stéatose d'origine différente » (**Lecoq**). Par contre, la méthionine pourrait s'opposer au « foie gras, type biotine ».

c) Stéatose par troubles hormonaux

Les hépatites graisseuses, ressortissant à des causes hormonales, méritent d'être signalées. Sur des chiens dépancréatés et maintenus en survie par l'insuline, **Hedon** a remarqué, en 1929, l'existence d'une surcharge graisseuse du foie, déjà relatée par **Fischer.** L'ingestion de pancréas cru évite, aux cellules hépatiques, de se gorger de matières grasses. Le suc pancréatique a la même action. **Hershey** obtient le même effet curatif et préventif avec le jaune d'œuf ou sa lécithine. **Best** estime que le pancréas cru et la lécithine agissent, l'un et l'autre, par la choline. Pour

Dragstedt, le principe actif du pancréas ne serait pas cette base aminée, mais une substance d'origine endocrinienne, le lipocaïc, qui s'identifierait à la vagotonine; elles confirment la valeur de la lécithine et celle de la choline; elles font, à l'encontre des constatations relevées pour le « foie gras, type biotine », la preuve que, dans certains cas, des substances d'individualité chimique diverse peuvent agir semblablement. Sans doute, la vagotonine ou hormone lipocaïque interviendrait-elle alors en protégeant la choline par inhibition de la cholinestérase. Choline et vagotonine ne se borneraient pas à mobiliser les lipides : leur action sur le métabolisme du cholestérol n'est plus contestée. Pourtant, **Chaikoff,** prenant argument de la prévention exercée par la méthionine sur le foie gras du Chien dépancréaté et s'apercevant que le régime carné normal est, chez cet animal, dépourvu d'effet lipotropique, émet l'hypothèse que la pancréatectomie élimine les ferments nécessaires à la libération, dans l'intestin, de l'amino-acide soufré à partir des protides alimentaires. Plus tard, **Chaikoff** réussit à préparer des extraits pancréatiques ne contenant ni choline, ni méthionine et qui sont thermostables; leur lipotropie ne peut pas, par conséquent, reposer sur une activité enzymatique et la nature chimique de l'agent antistéatogène n'est pas fixée.

Les injections d'hormones ante-hypophysaires provoquent aussi, chez le Chien, l'apparition du foie gras. Mais il semble, d'après **Shippley** et **Long,** que ces hormones n'agissent pas sur le métabolisme des graisses, mais indirectement par suppression du métabolisme des glucides. Il leur faut relever que

l'extrait ante-hypophysaire produit des troubles de la circulation des lipides qui sont identiques à ceux de la pancréatectomie. On peut donc supposer que le lobe antérieur de l'hypophyse est antagoniste du pancréas, quoique **Dragstedt** pense que les animaux dépancréatés ne développent pas un foie gras par action non contrebalancée de l'hormone ante-hypophysaire. Les hormones cortico-surrénales sont rangées, également, dans les agents stéatogènes. La surrénalectomie empêche, en effet, la surcharge graisseuse dûe à l'intoxication phosphorée, aux extraits hypophysaires, à un régime riche en graisses.

Au contraire, les extraits hépatiques sont des facteurs lipotropiques, à condition d'être hydrosolubles, frais et préparés à basse température. Ils agiraient grâce à leurs vitamines B et à des éléments différents des facteurs anti-pernicieux, qui amélioreraient l'insuffisance hépatique chronique ou rendraient possible, par le foie, des protéines plasmatiques.

d) Stéatose d'origine microbienne et toxique

Quelques toxines microbiennes (diphtériques et tuberculine), réussissent à faire, expérimentalement, ce que les maladies infectieuses de l'Homme et des animaux occasionnent aisément : la dégénérescence graisseuse du foie.

Mais infiniment plus nombreux sont les corps toxiques stéatogènes qui rompent la chaîne des réactions enzymatiques, bannissent toute phosphorylation. C'est le cas du tétrachlorure de carbone, du phloridzoside, du chloroforme, du mapharsène, de l'γ-hexachlorocyclohexane, des extraits aqueux d'am-

manite phalloïde, du di-chloro-éthylène, de l'huile phosphorée, des sels d'antimoine et d'arsenic.

L'action de l'alcool n'est peut-être pas aussi simple. D'après **Klotz,** elle s'exercerait précocement sur les glandes endocrines et les atteintes thyro-génitales retentiraient, ensuite, sur le métabolisme lipidique; **Lecoq,** lui, prétend qu'elle procèderait encore, cette fois, directement, par l'exagération du besoin de nicotamide conjointement au besoin d'adénine, ces deux vitamines « étant indispensables à la synthèse du coenzime intervenant dans la métabolisation de l'alcool ». D'autres chercheurs insistent sur les troubles digestifs causés par l'absorption de massives proportions d'alcool : l'anorexie d'abord, puis des lésions atrophiques de la muqueuse gastrique aboutissent, parfois, à une carence du genre avitaminose B. Pour sa part, **Himsworth** met l'accent sur l'absence de choline dans l'alcool et sur la réduction de la ration en protides, en raison de l'inappétence des buveurs.

3) LA CIRRHOSE EXPERIMENTALE : SON OBTENTION, SON ETIOLOGIE, SA REVERSIBILITE.

La cirrhose, cette hyperplasie conjonctive diffuse générale du foie, ne serait que le stade ultime, complémentaire mais reversible et curable, par l'emploi des agents lipotropes, de la dégénérescence ou de la surcharge graisseuse. La question des cirrhoses expérimentales vaut d'être commentée par nombre de médecins et de vétérinaires, empreints par l' « alma mater » du dogme de l'irréductibilité des cirrhoses.

Les plus beaux exemples de cirrhoses expérimen-

tales sont donnés lors d'administration à l'animal de corps toxiques, lors d'hypophysectomie et thyroïdectomie et, surtout, lors de mise en œuvre de régimes carencés, déséquilibrés.

Jusqu'à ces derniers temps, on ne connaissait qu'une seule façon de provoquer, au laboratoire, la fibrose du foie : elle consistait à faire ingérer, au Rat blanc ou au Chien, à plusieurs reprises, de petites doses d'un corps toxique capable de déterminer une nécrose du foie. Cette expérimentation rejoint l'observation clinique des chevaux emphysémateux qui, traités par de trop fortes doses d'arsenic, présentent, à l'autopsie, une dégénérescence graisseuse, alors qu'ils « font » une cirrhose avec des doses faibles répétées.

Les gros foies gras et les cirrhoses des chiens hypophysectomisés par **Chaikoff** et ses aides, fournissent aussi matière à réflexions. **Graef**, rééditant l'expérimentation de **Chaikoff**, impute la cirrhose hépatique aux désordres hypothalamiques consécutifs à l'hypophysectomie.

Mais c'est avec les régimes carencés ou déséquilibrés que triomphent, sans conteste, les cirrhoses. Ces régimes occasionnent, dans le foie des rats, deux processus distincts. L'un d'eux débute par une nécrose subtotale et soudaine du foie, avec atrophie jaune aiguë et ictère grave. Chez les animaux résistants, cette nécrose laisse se développer un foie à cicatrices grossières et hyperplasie nodulaire (**Himsworth**). L'autre processus se manifeste par une sévère infiltration graisseuse, à partir de laquelle se développe, insidieusement et sans nécrose, une fibrose uniforme « aboutissant à un foie finement

granulé, impossible à distinguer de la cirrhose portale de **Laënnec** ». Le passage de la nécrose massive à la cicatrisation post-nécrotique est dû, en général, à l'insuffisance des protéines et, en particulier, à la carence d'un acide aminé : la cystine. L'hypovitaminose E y contribue apparemment en sensibilisant le Rat aux effets de la déficience en cystine. Le deuxième ordre de succession, qui mène à une fibrose semblable à la cirrhose portale, est conditionné par une infiltration graisseuse antérieure. Cette dernière peut être déterminée soit par excès de graisses alimentaires, soit par l'absence de facteurs, dont les plus importants sont la choline et la méthionine.

Chez le Chien, « trois formes pathogéniques différentes d'hyperplasie conjonctive ont pu, ainsi, être reproduites : la sclérose veineuse centro-lobulaire, la sclérose péri-portale et la sclérose diffuse interstitielle ou intra-lobulaire ».

De ces expérimentations, qui expliquent le rôle de la famine dans l'étiologie des cirrhoses, chez les prisonniers rapatriés, on acquiert un enseignement d'ordre thérapeutique. En effet, tous les expérimentateurs s'accordent à admettre que la choline et la méthionine sont capables de s'opposer à l'hépatite graisseuse et de réduire la fibrose d'origine carentielle lorsqu'elle est constituée. **Clavert** a établi qu'au cours du jeûne protéique, chez le Rat, la baisse de la basophilie des cellules hépatiques de la zone centro-lobulaire n'entraîne pas de lésions définitives, puisque les modifications du foie disparaissent après réalimentation. Quant à **Gyorgy** et **Goldblatt,** ils reproduisent régulièrement la fibrose diffuse sur le foie du Rat avec une ration pauvre en choline, mé-

thionine et caséine, distribuée pendant **cent** à **cent cinquante** jours; ils affirment, en comparant les coupes des biopsies, que l'introduction d'un taux convenable de ces facteurs lipotropes dans la ration est suivie de la disparition de l'infiltration graisseuse et de la réduction de la fibrose; honnêtement, ils consignent que la régénération du parenchyme hépatique n'est pas constante et qu'elle s'effectue toujours lentement; ils ajoutent que, sur les cirrhoses très intenses, l'effet des agents anti-stéatogènes est décevant, même après une administration prolongée pendant deux cent cinquante jours; ils mentionnent que « les facteurs préventifs ne paraissent jouir que d'une efficacité incomplète pour le traitement curatif, lequel demande, dans les cirrhoses graves, l'emploi d'adjuvants alimentaires ou hormonaux »; ils concluent, enfin, en spécifiant que les meilleurs résultats ont été obtenus avec une association de caséine et de méthionine ou d'extrait hépatique et que la méthionine et le thiouracil, donnés séparément, sont efficaces dans la prévention de la cirrhose diététique du Rat, alors qu'en symbiose ils sont moins actifs que la méthionine ingérée seule.

Voilà donc une série de constatations à méditer, car elles sont bien faites pour conditionner la mise en œuvre et régler la conduite de tout traitement par les agents lipotropes.

CHAPITRE III

MÉCANISME D'ACTION DES FACTEURS LIPOTROPES

Le mécanisme d'action de tous les facteurs lipotropes est loin d'être complètement élucidé. Celui, cependant, de la choline et de la méthionine ayant fait l'objet d'études plus suivies, ne recèle plus de secrets, ou presque. C'est pourquoi, nous contentant des linéaments déjà esquissés ci-dessus pour les autres facteurs lipotropes, nous ne résumerons, ici, que le mode d'action, beaucoup plus fouillé, de la choline et de la méthionine; d'autant plus que ces derniers se sont constamment, au cours des chapitres précédents, montrés capables de combattre ou prévenir les stéatoses ou fibroses hépatiques.

L'étude du métabolisme des lipides nous apprend que la choline favorise la synthèse et la métabolisation des phosphatides, convoyeurs des acides gras; qu'elle prépare les phosphatides et que cette opération se déroule en présence de groupements « méthyl » labiles; qu'enfin, elle s'interpose dans les processus de transméthylation, en véritable transporteur de méthyle.

La choline est une base azotée des lécithines, elles aussi agents anti-stéatogènes : c'est même ce qui

a conduit **Best** à l'expérimenter. D'autre part, certains homologues de la choline ont le double caractère d'être lipotropes et d'entrer dans les molécules des phospholipides : la tri-éthyl-choline, par exemple, empêche l'accumulation des graisses dans le foie et peut être retrouvée dans les phosphatides organiques; l'arsénocholine, d'action lipotropique nette, est également incorporée dans les lécithines de l'organisme.

Mais la question a été soulevée de savoir si, par transméthylation de la méthionine, était possible la synthèse de la choline dans l'organisme. **Du Vignaud,** l'illustre chimiste américain, a prétendu, par le truchement de la méthode des isotopes : hydrogène lourd, phosphore radioactif, que la méthionine peut céder, « in vivo », son groupement « méthyl » terminal à la cholamine ou éthanolamine, laquelle provient de la sérine et se change en choline. Cette conception est corroborée par l'action lipotropique d'autres « donneurs » de « méthyle » : bétaïne, alanine, leucine, méthylpurines, etc... On peut opposer, à cet argument, que ces dérivés méthylés transméthylent dans l'organisme, non seulement la cholamine en choline, mais également l'homocystéine en méthionine. De plus, l'expérience infirme l'hypothèse selon laquelle la méthionine agirait comme précurseur de choline. D'une part, l'effet lipotrope de la méthionine n'est pas absolument identique à celui de la choline : la base aminée ne prévient pas la surcharge cholestérique « du foie gras, type biotine » que l'amino-acide soufré combat; d'autre part, chez des rats astreints à un régime riche en lipides, pauvre en protides et ou les deux facteurs anti-stéato-

gènes sont absents, les organes, dont le foie, s'infiltrent de graisse, bien que la choline se trouve abondante dans le tissu hépatique; enfin, l'utilisation de la méthionine par les cellules diffère de celle de la choline : chez le Chien, tenu au jeûne protidique, la teneur en soufre du foie gras est fortement diminuée et il suffit d'une dose de méthionine de trois grammes pour ramener à la normale le rapport $\frac{\text{Azote}}{\text{Soufre}}$ jusque là abaissé.

C'est donc à juste titre que **Polonovsky** et **Gajdos** doutent de ce que la méthionine doive son action lipotrope à sa transformation en choline. Pour eux, on pourrait aussi bien envisager l'inverse — à savoir que le maintien de la synthèse de la choline en l'absence de groupements « méthyl » labiles épuise les réserves organiques en méthionine — et même **Sttetten** signale que si la synthétisation de la choline se poursuit, chez le Rat soumis à une ration ne comportant aucune substance à « méthyl » détachable, c'est aux dépens de la méthionine disponible dans l'organisme. On comprend donc la lourde charge que doit assumer la réserve en méthionine quand on songe qu'il faut trois molécules de méthionine pour en produire une de choline.

Ce n'est pas tout. Sous prétexte que la choline active la mobilisation des acides gras du foie par la formation des phosphatides, certains auteurs estiment l'effet lipotrope de la base aminée supérieur à celui de la méthionine. C'est peut-être, là, méconnaître le rôle exact de l'amino-acide soufré dans le métabolisme phospholipidique. Et, malgré l'inten-

sité de ce métabolisme, le taux des phospholipides dans les tissus est relativement fixe du fait d'incessants remaniements dans le détail de leur constitution. C'est le « turnover » des Américains, c'est-à-dire la synthèse, la dégradation, l'entrée et la sortie des phospholipides.

L'adjonction aux aliments d'acide phosphorique contenant du phosphore isotope radioactif a permis d'étudier la vitesse et le degré d'incorporation de cet acide phosphorique « marqué » dans les phospholipides et d'évaluer ainsi l'importance du métabolisme de ces dernières substances. Ces recherches ont démontré que le foie est le siège principal du « turnover » des phospholipides et que les facteurs lipotropes accélèrent remarquablement ce turnover. Les lécithines, la choline, la bétaïne, la sérine, l'inositol, la méthionine stimulent la synthèse hépatique des phospholipides.

En fin de compte, de nombreuses observations expérimentales, apportées par des techniques dissemblables, semblent appuyer une explication simple du mode d'action des facteurs lipotropes : ces corps agissent par l'intermédiaire des lécithines, soit qu'ils entrent directement dans la composition des phospholipides, comme le font la choline, la sérine, l'inositol, soit qu'ils accélèrent leur turnover comme la méthionine et la bétaïne.

CHAPITRE IV

PHARMACODYNAMIE de la CHOLINE, de la METHIONINE, de l'INOSITOL, et d'un COMPLEXE LIPOTROPIQUE

A côté de leur merveilleux pouvoir de combattre ou de prévenir stéatose et fibrose hépatiques, les seuls agents lipotropes, choline, méthionine, inositol, que nous avons utilisés en clinique, possèdent d'autres vertus pharmacodynamiques, dont la thérapeutique n'a pas manqué de tirer parti. La liste des indications de certaines de ces substances, telle la méthionine, est déjà assez importante. D'autres, comme l'inositol, sont toutes nouvelles en thérapeutique, mais on convient de leur reconnaître un certain avenir. A cet égard, la clinique sera le révélateur de ces corps qui, quelques-uns d'origine biologique, sont, en général, des vitamines ou des vitagènes. Toutefois, l'expérience nous autorise déjà à reconnaître, à chacun d'eux, des propriétés que nous exposerons ci-dessous.

La choline, ou triméthylethanolammoniumhydroxyde, facilement décelé dans un grand nombre de tissus animaux ou végétaux et dans quelques li-

quides biologiques, est indispensable à l'économie biologique. Tout récemment, **Neumann** vient de fixer à 0,10 pour 100 de chlorure de choline la quantité nécessaire et suffisante à inclure dans la ration des porcelets, faute de quoi ceux-ci présentent une hépatite graisseuse, une occlusion des glomérules rénaux et de la nécrose de l'épithélium tubulaire. Ces mêmes lésions glomérulaires et tubulaires sont retrouvées par **Lalich, Rusch** et **Kline,** chez le Rat albanèse soumis à un régime carencé en choline, mais ces auteurs relèvent, de plus, des zones de calcification sur les tubuli, ainsi que de rares lésions vasculaires. La choline fait, également, regresser la dégénérescence hémorragique du rein du Rat en régime hyperlipidique; elle prévient le pérosis et favorise la croissance des oiseaux et, par formation d'acétylcholine, elle peut exciter la musculature lisse.

La méthionine, comme la choline, possède une action néphro-protectrice; elle joue un rôle préventif remarquable à l'égard de l'intoxication chronique par les sulfamides, au cours de laquelle elle peut même combattre l'anémie consécutive, la chute du poids, l'hyperplasie thyroïdienne et l'atrophie testiculaire. Sa stimulation érytropoïétique est nettement plus spectaculaire que celle de la choline; si elle est inefficace dans le syndrome de **Biermer** et, en général, dans les anémies hyperchromes, elle a, par contre, une action indiscutable sur la plupart des anémies hypo et normochromes macrocytaires. Il existe même, d'après **Chevallier, Bénard, Gajdos** et **Rambert**, une forme d'anémie spéciale, uniquement guérissable par la méthionine. Au cours de l'anémie qui accompagne l'intoxication sulfamidi-

que, elle réduit la chute de l'hémoglobine et des protides plasmatiques, ainsi que de la normoblastose sanguine, elle empêche l'installation de la polynucléose et de la lymphogénie sulfamidique. Au cours du purpura, elle amène la disparition des symptômes généraux et modifie l'irrétractibilité du caillot et se justifie dans le traitement de la maladie de **Düren,** diathèse hémorragique. La méthionine répare les tissus et aide au développement normal de la pilosité; elle s'oppose à la production, dans le foie, de foyers nécrotiques hémorragiques que le régime hyper-graisseux et hypo-protéique fait apparaître en même temps que la stéatose : il ne s'agit pas de lipotropie, car la cystine, agent stéatogène, fait échec à cette nécrose et la choline n'y réussit pas; elle obvie au choc opératoire et combat également l'état de choc toxique qui suit les brûlures dont, en même temps, elle hâte la cicatrisation; les ulcères variqueux et les plaies atones sont justiciables de son action; son introduction « in venes » augmente le taux des sulfates urinaires, d'où son emploi dans l'exploration fonctionnelle du foie. Enfin, au cours des convalescences des maladies graves, les états d'asthénie, d'anorexie, de même que dans le diabète, la méthionine assure un rapide accroissement du poids et un retour de l'appétit. **Bastenie** et ses collaborateurs ont, tout récemment, signalé que l'administration régulière de la méthionine permettait de réduire la dose d'insuline.

L'énumération des indications de la choline et de la méthionine peut bien ne pas s'arrêter là si les données pathogéniques de certaines affections nous autorisent à opposer, à leur évolution, l'action de ces

facteurs lipotropes. Il serait intéressant, en effet, de les utiliser : dans l'encéphalose hépatique du Cheval, au cours de laquelle le foie peut présenter une atrophie dégénérative subaiguë ou une cirrhose hypertrophique du type **Hanot**; dans les diathèses hémorragiques, comme la dermorragie des veaux, dite maladie de **Kerdilès** et autres syndromes similaires, où l'administration de méthionine aiderait à éclaircir leur énigme causale; enfin, dans la myoglobinurie paroxystique du Cheval, où le dysmétabolisme lipidique et la déficience en facteurs de méthylation expliquent, selon **Drieux** et **Thiéry**, la stéatose hépatique et l'atonie musculaire.

Découvert, en 1850, par **Scherer**, l'Inositol est le premier sucre racémique trouvé dans un organisme vivant. C'est un cyclohexane-hexol largement réparti dans les règnes animal et végétal. Il existe en quantité notable dans le muscle, le poumon, le foie et, en de moindres proportions, dans les reins et la rate, ainsi que dans les haricots verts et les petits pois. **Meillère** montre qu'il est abondant dans les tissus en croissance et à de certains moments de la croissance et les expériences de **Woolley** prouvent que c'est un remarquable facteur de croissance. L'Inositol est indispensable à la croissance et au métabolisme de nombreux micro-organismes, comme des insectes, chez qui il serait inhibé par l'hexachlorocyclohexane, substance manifestant, à son égard, une action antivitaminique. C'est un facteur antialopécique remarquable, chez le Rat; mais, c'est surtout dans le traitement des affections caractérisées par une hypercholestérolémie ou des dépôts pathologiques de cholestérols tissulaires, que l'Inositol s'im-

pose : artério-sclérose, athérome, lithiase biliaire, hypercholestérolémie, des ictères par rétention, du diabète, de l'obésité et de la sénescence. Des résultats favorables auraient été obtenus dans le traitement de la néphrose lipidique, de psoriasis et des troubles consécutifs à la sulfamidothérapie. L'Inositol renforce l'action lipotropique de la choline et de la méthionine; renforce le péristaltisme intestinal que freine l'acide nicotinique et, enfin, introduit « in venes » seulement, il arrête l'évolution des tumeurs, chez la Souris.

De l'examen de sa formule, il est possible de déduire les propriétés pharmacodynamiques du Litrison, complexe lipotropique préparé par la maison **Roche**. En effet, une dragée de Litrison Roche renferme :

D 1-méthionine.	100 mg
Choline (tartrate).	100 mg
Vitamine B 1 (aneurine).	2 mg
Vitamine B 2 (lactoflavine).	2 mg
Nicotylamide.	6 mg
Vitamine B 6 (adénine).	2 mg
Vitamine H (biotine).	0 mg 1
Panthénol.	3 mg
Vitamine B c (acide folique).	0 mg 4
Vitamine B 12.	0,67 γ
Vitamine E (acétate de d 1-1-tocophérol).	3 mg

A la lumière de l'exposé des considérations étiologiques des stéatoses hépatiques, on comprend que pareil complexe puisse, du seul point de vue lipotro-

pique, s'adjuger les pouvoirs curatifs et préventifs de chacun de ses composants. Mais il reste à déplorer la présence, dans sa composition, de la biotine et du nicotylamide, qui risquent de contrecarrer son action anti-stéatogène; quoiqu'il faille, tout de même, reconnaître à la vitamine P P un rôle utile de coferment dans la fixation du fer sur les porphyrines pour former les pigments biliaires. Nonobstant, il serait heureux d'y voir figurer l'inositol, qui se réclamerait non seulement de ses vertus lipotropiques, mais encore de ses propriétés adjuvantes vis-à-vis de la choline et de la méthionine.

Quoi qu'il en soit, la composition du Litrison Roche en fait un médicament d'action lipotropique complète, en même temps qu'elle l'autorise dans le traitement des affections justiciables de la choline et la méthionine, avec, en plus, le bénéfice d'une action suractivée.

Le Litrison peut être heureusement opposé à toutes les affections relevant d'un fonctionnement hépatique défectueux, qu'elles soient **sanguines** : diathèses hémorragiques, telles qu'hémophilie, purpuras simples ou secondaires; **nerveuses** : encéphaloses hépatiques, prurit « sine materia »; **cutanées** : eczémas, érythème, certaines dermites dystrophiques, photo-dermatoses. Il peut faire échec à toutes les manifestations carentielles des facteurs vitaminiques du complexe B et les anémies les plus rebelles sont améliorées par l'action synergique de la méthionine, des vitamines B 6, B c et B 12. Il combat efficacement l'alopécie et l'achromotrichie et, peut-être, n'est-il pas trop osé ni prématuré de le préconiser dans le traitement du blacktongue du Chien, la ma-

ladie de la peur, la dystrophie musculaire de nutrition de l'Agneau.

Enfin, son avenir est certain dans l'élevage aviaire, soit qu'il combatte les lésions cutanées, oculaires ou péri-buccales des volailles carencées, la mortalité embryonnaire des poussins, la stérilité des œufs, soit qu'il prévienne la pérose du Poulet, ses troubles nerveux et, dans tous les cas, favorise la croissance et la mue.

CHAPITRE V

CES QUATRE FACTEURS LIPOTROPES EN CLINIQUE

1. — REGIME PRECONISE

Depuis des siècles, on reconnaît au foie le triste privilège d'être exposé à des processus dégénératifs le vouant à la cirrhose et à des agressions plus graves, nécrosant, autolysant son parenchyme. Les manuels abondent d'expressions imagées sur la cellule hépatique, qui « fond comme beurre en poêle », ses ferments, « devenus sauvages », déclenchant le « cataclysme cellulaire » de l'atrophie aiguë. On enseigne que le foie a besoin d'être aidé, protégé, car il possède, fort opportunément, une nette tendance à la régénération. Aussi, s'est-on penché, de tous temps, sur les facteurs de l'hépato-protection. Or, le foie reste un organe difficile à traiter, car il exerce sa fonction anti-toxique sur toutes les substances, médicaments ou poisons. C'est tellement vrai qu'il faudrait, en fait, « parler bien plus souvent de l'activité du foie sur un médicament, qu'inversement d'un médicament sur le foie. » L'intervention du thérapeute se borne donc, généralement, à pallier les conséquences d'un dysfonctionnement hépatique

en attendant que le foie ait mis à profit son merveilleux pouvoir de régénération. Stimuler sans nuire, voilà l'idéal.

On a cru le réaliser avec les cholérétiques et les cholagogues et il est hors de doute que ces médicaments ont rendu de loyaux services et garderont leur utilité. Mais que peuvent-ils, s'il existe des lésions cellulaires profondes, une dégénérescence graisseuse du foie, une cirrhose débutante? C'est pourquoi les biologistes ont eu l'ambition légitime d'essayer d'intervenir sur le fonctionnement intime de la cellule hépatique. Ils ont piétiné sur place, car deux notions fondamentales maintenaient l'hépatologie dans une impasse : en premier lieu, les pathologistes conclurent, des expériences de **Bolmann**, effectuées sur des chiens porteurs d'une fistule d'**Eck**, que les protides surmenaient les cellules hépatiques et aggravaient leurs lésions et ils prônèrent le régime lacté. En second lieu, **Roger**, à l'aurore de ce siècle, fit prévaloir qu'un foie gorgé de glycogène résiste mieux aux intoxications : le sucre fut, à son tour, sacré hépato-protecteur — ce qui est exact; le sérum glucosé étant un des plus précieux moyens de lutter contre l'insuffisance hépatique — et le régime hyper-glucidique fit florès. Les hépatiques durent se contenter d'aliments hydrocarbonés, de fruits, de légumes et d'un peu de lait. Ce n'est pas un des moindres mérites de la biochimie moderne que d'avoir, avec la découverte des facteurs lipotropes, modifié ou, plus justement, complété, le régime et la thérapeutique à mettre en œuvre dans les affections du foie. Et, bien plus, la clinique avait enseigné la méfiance des déductions hâtives, tirées des

simples prémices expérimentales et la nécessité vitale d'accomoder la diététique aux besoins normaux de la nutrition.

Le régime lacto-végétarien qui était instauré dans les affections hépatiques du Chien et du Chat, ne doit donc jamais être strict, ces carnivores domestiques ne pouvant, sans dommage, se passer longtemps et complètement de viande. Et, malgré tout le bien qu'on peut penser du régime hyperprotidique qui, à lui seul, est capable de protéger le Chien contre la nécrose hépatique dûe au chloroforme, il convient de se garder de toute exagération. L'exemple des visons gavés de protides et la fréquence des néphrites azotémiques et chloro-acidosiques, chez le Chien, étant là pour nous rappeler à la modération, nous conseillons et appliquons un régime protidique, glucidique et hypogras du type **Morrisson**; il est à base de viande maigre et grillée de cheval ou, mieux, de bœuf, dont la teneur en méthionine représente 0,06 pour 100 des protéines totales d'après **Lavaque** et 3,2 pour 100 d'après **Almquist**; de lait écrémé de vache, dont le caséinogène recèle 2,89 pour 100 de méthionine ou, mieux, de lait écrémé en poudre dilué normalement; de légumes verts cuits à l'eau, doublement utiles pour leurs seuls minéraux excito-sécréteurs biliaires et leur résidu cellulosique excito-moteur intestinal; enfin, de jus de fruits. Nous réservons les hydrolysats de protéine, vantés chez le Chien outre-Atlantique, aux cures amaigrissantes des obèses. De plus, l'alimentation prescrite est répartie, dans la journée, en cinq à six repas légers, de façon à solliciter l'appétit des animaux, éviter le surmenage digestif et faciliter l'assimilation des aliments.

Les eaux minérales et les tisanes sucrées assurent une bonne diurèse.

2. — PRODUITS ET DOSES PRESCRITES

Nous basant sur les données de l'expérience et les observations relevées, chez l'Homme, nous avons utilisé, chez le Chat et le Chien, seuls animaux sur lesquels il nous fut possible d'opérer, de la choline, de la méthionine, ou son dérivé méthylé, le Litrison Roche et le méso-Inositol.

Le Chat, fréquemment cirrhotique — « terre classique des cirrhoses », disent les classiques — peut-être à cause d'une alimentation irrationnelle dûe aux abus de la domestication, réagit plus favorablement à la choline qu'à la méthionine. La difficulté d'ingestion des médicaments nous a incité à préférer aux préparations buvables de chlorure de choline, les injections sous-cutanées de chlorhydrate de choline en solution glucosée à 2 pour 100. Nous injectons 2 cm^3, c'est-à-dire 0 g 04 du produit. Ne disposant pas toujours de quantités suffisantes de chlorhydrate de choline, nous avons poursuivi le traitement par la méthyl-méthionine, par voie intra-musculaire.

Chez le Chien, le diagnostic de cirrhose ne peut être basé que sur la suspicion et les commémoratifs. Nous avons essayé les facteurs lipotropes sur de vieux chiens sédentaires, à gros foie palpable et durci ou présentant des signes de dyspepsie d'origine hépatique. Nous avons utilisé de la méthionine synthétique pure (dl-méthionine) et de l'acétyl-dl-méthionine en comprimés à 0 g 50 ou en solution à 20 pour 100. Les doses thérapeutiques sont les suivantes : un à quatre comprimés par jour, suivant la taille

ou une à deux injections quotidiennes de la solution injectable par la voie intra-veineuse. Les deux formes d'administration peuvent être conjointement employées. La médication lipotropique a été également menée par le Litrison et le méso-Inositol. Le Litrison, présenté sous forme de dragées, dont nous avons donné, plus haut, la composition, est administré « per os », à la dose de deux ou quatre dragées par jour, suivant la taille, pendant huit jours. Nous ne pûmes l'utiliser, ainsi que l'Inositol, que chez le Chien. Quant au méso-Inositol, nous ne l'utilisâmes que par voie buccale. Nous l'avons prescrit aux mêmes doses que la méthionine.

OBSERVATIONS CLINIQUES

(recueillies dans le Service de Médecine : Professeur M. DARRASPEN).

OBSERVATION I

Chat, 2 ans et demi, à Mme L..., rue Louis-Vignes, Toulouse.

Le 3 mars 1951 est amené à la consultation. Depuis trois jours, ne mange pas et a un appétit capricieux depuis quatre mois. A de fréquents vomissements glaireux. Est « en permanence » constipé.

A l'examen : l'anémie est intense. La peau déshydratée. Le poil piqué. La maigreur est avancée.

Température : 38°8. Foie gros et dur.

A tout hasard, nous pratiquons la tuberculination: elle est négative.

Le 5 : nous administrons deux ampoules de chlorhydrate de choline et conseillons le régime spécial.

Le 6 : même traitement. Régime, sérum physiologique.

Le 7 : même traitement.

Le 8 : nous revoyons le chat qui, aux dires de la propriétaire, prend plus de plaisir à manger, défèque mieux. Le poil tend à reprendre son brillant. Nous ne notons pas une très forte diminution du volume du foie. Nous administrons encore une ampoule de

choline et demandons que le régime soit maintenu très longtemps.

Le chat est revu quatre mois après : l'état général est très satisfaisant; le foie est en deçà de l'hypocondre et l'animal ne veut accepter d'autre aliment que ceux que nous lui avons prescrits. Nous conseillons donc que le régime soit maintenu.

OBSERVATION II

Chat, 6 ans, à M^me^ M..., 28, rue Gabriel-Péri, Toulouse.

Présenté à la consultation parce qu'il boude sa pâtée depuis plusieurs jours, vomit fréquemment après les repas, rejette des selles décolorées et diarrhéiques.

A l'examen : l'animal a l'état général mauvais, est abattu. Rien de spécial à la palpation de l'abdomen.

Les urines que nous avons la chance de recueillir révèlent, à l'analyse, une légère quantité de pigments biliaires.

Pendant deux jours de suite, nous injectons deux ampoules de chlorhydrate de choline en même temps que nous conseillons le régime. Le troisième jour, nous n'injectons qu'une seule ampoule, car l'animal a repris son appétit normal et ses urines n'ont plus de pigments.

Cependant, deux semaines après le traitement, la propriétaire se plaint, à nouveau, que les troubles digestifs reviennent, vu que le chat n'accepte plus son plat ordinaire de pommes de terre. Nous conseillons, alors, de reprendre le régime indiqué et remettons quelques comprimés de méthionine (nous

n'avions plus de choline), un par repas, à incorporer à la pâtée.

Nous avons revu cet animal deux mois après et la propriétaire s'en est déclarée satisfaite. Nous conseillons que le régime soit repris de temps en temps.

OBSERVATION III

Chien berger allemand, 2 ans, à M. A..., 97, rue de la Concorde, Toulouse.

Mené à la consultation car, depuis l'âge de 1 an, présente des troubles digestifs se manifestant par un appétit capricieux, des vomissements de temps à autre, de la constipation au cours de laquelle il rejette des excréments petits et blanchâtres.

A l'examen : le sujet est maigre. Le poil sec. Les muqueuses légèrement subictériques. L'abdomen est tendu et le foie dépasse de deux doigts le cercle de l'hypocondre.

Les urines sont troubles et renferment une grande quantité de pigments et des sels biliaires (ces derniers en moindres proportions). La température est de 38°5.

Nous prescrivons, avant toute chose, le régime. Puis, nous remettons au propriétaire des comprimés de méthionamine, qu'il administrera pendant vingt jours, à raison de deux par jour.

Au bout de vingt jours de traitement, l'animal nous est ramené. Son état général est remonté et il a repris ses habitudes normales. Le foie a diminué de volume, les urines sont indemnes de pigments et de sels et sont émises en quantité très abondante. Nous

conseillons, toutefois, la reprise du régime prescrit à d'assez courts intervalles.

OBSERVATION IV

Cocker, 3 ans, à M. B..., 9, rue Escoussières, à Toulouse.

Le 2 février 1951 : est conduit à la consultation, sous le coup d'une grave intoxication d'origine non reconnue : vomissements brunâtres et fréquents. Anurie totale. Prostration. Paralysie des extenseurs des membres antérieurs et paraplégie. Hypothermie.

Le mal a été jugulé dans ses manifestations par du sérum glucosé, de la vitamine B 1, de l'huile camphrée.

Mais l'animal ne s'étant jamais remis complètement, le propriétaire nous le ramène trois semaines plus tard, dans un état de maigreur avancée. L'appétit est capricieux, les selles sont molles et jaune pâle, les urines renferment des pigments biliaires et des sels. La conjonctive et la muqueuse buccale sont ictériques. Cet état dure depuis dix jours. La température est normale.

Nous prescrivons : méthionine (quatre comprimés par jour dans la pâtée, pendant huit jours). Régime.

Les résultats ont été assez rapides. Après cinq jours de traitement, le propriétaire revient et déclare que son chien est complètement guéri et demande s'il faut continuer à le soigner. Nous le lui conseillons et insistons pour qu'il n'abandonne pas le régime.

Nous avons revu le chien vers la fin de l'année scolaire. Son état ne cause plus d'inquiétude.

OBSERVATION V

Chien berger allemand, 5 ans, à M^lle F..., 13, rue Moiroud, Toulouse.

L'animal nous est présenté le 5 février 1951, car il vomit fréquemment des glaires entre ses repas. Il mange de bon appétit certains jours, alors que d'autres fois il ne manifeste aucune faim. De plus, il est tantôt constipé et rejette des matières pâles et, tantôt, il présente de la diarrhée. La température est de 38°6.

Le chien se présente, en effet, abattu, la peau sèche et le poil piqué. Ses muqueuses sont décolorées et ses urines sont troubles et renferment des pigments biliaires. Foie normal.

Le 6 février 1951, nous injectons, dans le muscle, une ampoule de méthionamine, prescrivons quatre comprimés par jour et conseillons le régime.

Le 7 février 1951, nous réinjectons une ampoule de méthionamine et maintenons les comprimés « per os ».

Le 10 février 1951, nous revoyons l'animal qui, d'après la propriétaire, commence à se bien porter. Il a meilleur appétit et mange plus régulièrement. Ses matières fécales se recolorent. Le foie, à la palpation, reste normal. Nous réinjectons de la méthionamine.

Le 12 février 1951, nous pratiquons une analyse des urines. Elles sont de couleur normale, abondantes et ne présentent plus trace de pigments. Les muqueuses sont normales. L'état général est meilleur. Nous demandons simplement que le traitement soit continué par les seuls comprimés et le régime.

Après un mois, nous revoyons cet animal complètement rétabli. Il est ramené à la consultation pour lipoïdose cornéenne.

OBSERVATION VI

Chienne, 8 mois, à M. R..., 19, boulevard de la Méditerranée, à Toulouse.

Conduite à l'Ecole le 6 février 1951. Ne mange rien depuis trois jours et vomit le peu de lait qu'on lui administre de force. A, depuis longtemps, perdu son entrain et sa gaîté. Son ardeur à la chasse a disparu. Présente souvent de la diarrhée.

A l'examen des muqueuses, nous relevons un ictère très prononcé. L'haleine est mauvaise, la langue saburrale. Le foie est dur à la palpation sans que son volume soit augmenté. La température est de 38°2.

Les urines sont épaisses et l'analyse y décèle des pigments biliaires.

Nous injectons deux ampoules de méthionamine I V. Prescrivons deux comprimés par jour de méthionamine, ainsi que le régime.

Le 7 février 1951, la température est de 38°7. Le même traitement est repris.

Le 8 février 1951, pas d'amélioration sensible. Même traitement.

Le 9 février 1951, l'ictère est moins marqué. L'animal a mangé un peu de viande crue et semble avoir retrouvé un peu de sa gaîté. Nous injectons une ampoule de méthionamine I V; maintenons le traitement « per os » et le régime.

Le 10 février 1951, la chienne se porte mieux, mange avec appétit et réclame sa nourriture. L'ictère

est en nette régression. Nous injectons une ampoule de méthionamine I V.

Le 12 février 1951, nous refaisons une dernière injection et demandons que l'animal nous soit ramené dans une semaine (la méthionine et le régime étant toujours respectés dans l'intervalle).

Après une semaine, la chienne n'a plus d'ictère; ses urines sont débarrassées de leurs pigments et son appétit est « féroce ». Le foie est bien moins dur sous le doigt.

Nous conseillons, pour quelques temps, un comprimé de méthionine et le maintien du régime. Le propriétaire, revu après trois mois, est satisfait de l'état de son animal.

OBSERVATION VII

Chat, 1 an, à M^me^ B..., à Cugnaux.

Depuis trois jours, présente un ictère envahissant peau et muqueuses. Anorexie totale. Mauvais état général. Température 38°6. Le foie est à peine palpable. Les urines renferment des pigments et des sels.

Du 26 février 1951 au 3 mars, l'animal a reçu, quotidiennement, une ampoule de méthionamine : I M. Il refuse tout aliment et doit être soutenu par du sérum physiologique.

Vers le 2 mars, l'ictère semble régresser, mais l'animal est si faible qu'il reçoit 5 cc de sérum caféiné en plus de son traitement. Il meurt le 3 au soir.

A l'autopsie : nécrose massive du foie. Abcès métastatiques à la suite d'une stagnation de la bile dans la vésicule, ce qui entraîna l'infection. La vésicule biliaire a sa paroi œdématiée. Le canal cholé-

doque est contorsionné, du fait d'une anomalie congénitale.

La présence de cette malformation rendait vaine toute tentative thérapeutique.

OBSERVATION VIII

Chat, 9 ans, à M. B..., 8, rue Emile-Zola, Toulouse.

Depuis l'âge de 6 ans, ne manifeste d'appétit pour quoi que ce soit. Vomit fréquemment ses aliments. N'accepte que très peu de lait. Depuis huit jours, ne mange pas et est constipé. Les fécès sont grisâtres. L'examen de l'animal nous révèle un mauvais état général, des muqueuses subictériques. Le foie est dur et petit.

L'analyse des urines révèle des pigments.

Autre détail intéressant : le chat présente des plaques d'eczéma sur le dos et un catarrhe auriculaire chronique.

Du 28 février 1951 au 5 mars 1951, nous avons administré, chaque jour, dans le muscle, une ampoule de méthionamine. Il est impossible, même de force, de lui faire prendre quelque chose par la bouche. Nous le nourrissons par le sérum glucosé. Il meurt le 7 mars 1951.

Autopsie : foie très petit. Crisse sous le couteau. Larges plaques de nécrose.

Quoiqu'au cours du traitement nous ayons pu noter une légère régression de l'ictère, il était impossible d'espérer une amélioration plus nette de l'état de cet animal, qui ne pouvait suivre le régime adéquat.

OBSERVATION IX

Chienne loulou de Poméranie, 5 ans, à M. S..., 48, rue de la Colombette, Toulouse.

La chienne est présentée le 7 mars 1951, car elle vomit après les repas. Son appétit est tout de même conservé, quoiqu'il ne soit pas aussi bon qu'avant. Ses fécès sont décolorés et, depuis toujours, la chienne a présenté des alternatives de constipation et de diarrhée.

L'examen de l'animal ne révèle rien de particulier si ce n'est un mauvais état général. Le foie est palpable et normal. Les urines ont des traces de pigments biliaires.

Nous prescrivons : Litrison Roche (dix dragées), une le matin, une le soir. Régime spécial.

Revue après les vacances de Pâques, la chienne, dit le propriétaire, est « ressuscitée », son appétit est énorme, elle ne vomit plus, ses matières fécales sont de coloration normale, son embonpoint est manifeste.

OBSERVATION X

Chienne loulou de Poméranie, 13 mois, à M^me^ H..., avenue Paul-Séjourné.

L'animal est présentée à la consultation, car, depuis sa naissance, « elle ne mange pas », accepte très peu de lait et vomit souvent des glaires. Est toujours constipée et rejette avec difficulté des matières fécales grisâtres.

L'examen nous révèle un animal qui s'entretient mal, une peau gardant facilement les plis qu'on lui imprime; les muqueuses sont très légèrement tein-

tées de jaune; le foie est plus gros que normalement, mais a une consistance normale. Les urines n'ont que des pigments. La température est de 38°4.

Nous prescrivons : Litrison Roche (deux dragées matin et soir) et régime spécial.

Quinze jours après le début du traitement, nous revoyons la chienne, qui n'a plus d'ictère. Le foie a diminué de volume. L'appétit et la gaîté sont revenus. Les muqueuses se colorent rapidement. La propriétaire est satisfaite, mais nous lui demandons de continuer le régime.

OBSERVATION XI

Chienne cocker, 3 ans, à Mme B..., rue Alfred-Duméril.

La propriétaire nous l'amène parce qu'elle ne s'est jamais bien portée. Elle est très délicate et ne mange pas avec un appétit régulier. Elle a souvent des vomissements après les repas. Ses selles sont crayeuses et, quelquefois, elle a de la diarrhée. Elle n'a jamais été gaie et ne manifeste aucune vigueur. L'animal nous paraît, en effet, très débilité; la langue est saburrale. La muqueuse est normale. Le ventre est rétracté et l'intestin noué de pelotes stercorales. Le foie est dur et dépasse le cercle de l'hypocondre. Les urines renferment une très forte quantité de pigments biliaires.

Nous prescrivons : Litrison Roche (trois dragées au repas). Régime spécial.

Nous revoyons la chienne trois semaines plus tard. Le foie est moins gros, les urines sont sans pigments. L'état général est remonté. « Cependant, dit la propriétaire, elle ne veut accepter rien d'autre que

son régime, qu'elle réclame régulièrement. » Nous lui conseillons donc de le maintenir.

Après deux mois, nous apprenons que tout continue à se passer pour le mieux et que, même, la chienne a amorcé sa première gestation.

OBSERVATION XII

Chien courant de 6 ans, à M. D..., route de Sayssac.

Nous sommes consultés au sujet de ce chien qui, depuis six mois, est constipé et présente, de temps à autre, de la diarrhée au cours de laquelle il rejette des matières pâteuses et d'un blanc sale. Parfois, il rejette des crottes crayeuses, s'effritant facilement. Après ses repas que, naguère, il prenait sans goût, il lui arrive de vomir. Depuis quatre jours, il est en état d'anorexie totale et se gratte fréquemment.

Nous voyons un chien misérable, aux muqueuses ictériques, à la langue sale, au poil piqué. La température est de 38°.

Le foie est dur, atrophié et, çà et là, bosselé. L'intestin est plein de matières fécales dures. Les urines sont rares et contiennent une quantité inouïe de pigments; la fleur de soufre tombe facilement au fond du verre.

Nous pratiquons une injection de post-hypophyse et un lavement à l'eau savonneuse, prescrivons des frictions à l'alcool camphré et du sérum glucosé (50 cc) et Litrison Roche. Régime spécial.

Nous ne revoyons le chien que quinze jours après. Quoique les pigments et les sels soient moins abondants dans les urines et que l'ictère persiste, l'ano-

rexie est devenue de l'inappétence et l'animal se gratte moins. Il accepte plus facilement ses aliments, mais le foie présente toujours les mêmes caractères.

Nous faisons poursuivre le traitement au Litrison (six comprimés par jour). Maintien du régime.

Après huit jours, le chien mange toujours de mieux en mieux et reprend des forces, quoiqu'il n'ait pas recouvré son appétit d'antan. Il n'a plus d'ictère; les pigments ont disparu des urines, ainsi que les sels; malgré tout, il défèque difficilement.

Nous conseillons le Litrison encore quelque temps et faisons maintenir le régime.

OBSERVATION XIII

Chien Groenendael, 3 ans, à M. C..., rue Jean-Pégot.

Soigné depuis un an et demi, à l'Ecole, pour troubles hépatiques, à l'aide de dragées Elkin (soufre, extrait de bile et de pancréas), à part les signes habituels de dyspepsie, l'animal présente de nombreuses plaques d'eczéma sécrétant sur le dos, les lombes, les membres postérieurs.

L'animal se présente amaigri, sans énergie. La palpation du foie ne révèle rien d'anormal. Les urines contiennent une grande quantité de pigments biliaires.

Nous prescrivons : Litrison Roche (deux dragées par jour), une à midi, une le soir, aux repas. Régime spécial.

Une semaine plus tard, tous les signes digestifs ont régressé et les urines jouissent d'une composition normale. L'eczéma s'améliore nettement, ce

qui nous pousse à conseiller l'augmentation des doses, que nous doublons.

Nous revoyons le chien un mois après et apprenons que tant qu'il est sous le coup du médicament son eczéma guérit et son poil repousse, mais que le mal récidive dès la cessation du traitement. C'est un fait, aussi, que le propriétaire prétend ne pas pouvoir toujours suivre le régime, qui est coûteux. Nous conseillons donc l'administration, de temps en temps, de petites doses de Litrison pour le traitement de l'eczéma.

OBSERVATION XIV

Chien, 3 ans, à M^me^ M..., rue Drouet.

Cet animal mange de façon capricieuse et choisit ses aliments; il lui arrive fréquemment de vomir, après le repas, des matières glaireuses. Il présente des alternatives de constipation et de diarrhée et répugne à s'amuser.

L'examen de l'animal nous le montre maigre, affaibli. Un léger subictère teinte sa conjonctive. Son foie est dur mais est à sa place normale. Ses urines sont rares, foncées et renferment des pigments biliaires. La température est de 38°4.

Nous prescrivons le régime et deux comprimés par jour de méso-inositol.

Huit jours après, nous revoyons l'animal dont l'appétit est très bon et moins délicat et les urines moins riches en pigments. Le foie est toujours dur et le subictère persiste. Il défèque plus normalement, mais ses matières sont encore pâles.

Nous faisons continuer le médicament et le régime. Après un mois de traitement, nous revoyons un ani-

mal qui est gai, a repris de l'embonpoint. Son foie est moins dur et les urines n'ont plus de pigments, pas plus que la conjonctive n'a de subictère (il se recolore normalement).

Nous prescrivons, tout de même, la continuation du régime.

OBSERVATION XV

Chien basset de 5 ans et demi, à M. F..., Plateau Jolimont.

Soigné depuis quatre mois pour insuffisance hépatique par le sérum glucosé et des paquets alcalins. Son état ne s'est pas amélioré. Il a toujours son appétit capricieux, ses alternatives de diarrhée et de constipation.

Le chien présente, à l'examen, un état général mauvais. La langue est pâteuse, les muqueuses pâles. La palpation de son abdomen ne révèle rien de notable. Ses urines renferment des traces de pigments biliaires. Température : 38°5.

Nous prescrivons : régime spécial. Méso-inositol (deux comprimés par jour).

Les résultats sont assez rapides. Huit jours après, nous revoyons l'animal. Ses urines sont vierges de pigments et les fonctions digestives ont retrouvé leurs manifestations normales.

CONCLUSIONS

Quoique nous n'ayons pas toujours été à même de porter, d'une façon formelle, le diagnostic de stéatose ou fibrose hépatiques, nous avons pu, tout de même, constater que l'utilisation des facteurs lipotropes, là où la médication usuelle échouait, a permis un diagnostic thérapeutique en améliorant un syndrome dyspeptique extra-digestif d'origine hépatique.

Le comportement de la médication lipotropique nous autorise les déductions suivantes :

Chez le Chat, la **Choline** (chlorhydrate), en solution glucosée à 2 pour 100, injectée sous la peau à raison de 2 cm^3 par jour, a une action plus rapide et bien plus heureuse que la méthionine. Mais il faut toujours que son utilisation soit appuyée par l'apport protidique d'un régime vers lequel un besoin naturel semble pousser certains animaux.

Chez le Chien, la méthionine (acétyl-dl-méthionine), nous a donné des résultats encourageants. Les signes cliniques régressent devant des doses de un à quatre comprimés par jour ou de une à deux injections quotidiennes de solution à 20 pour 100. Les deux voies d'administration ont été utilisées quelquefois. Les malades recevant, alors par la bouche, un à quatre comprimés et une seule injection dans

la veine. Nous avons préféré la voie veineuse, qui provoque de l'agitation et de l'insomnie chez certains animaux seulement, tandis que l'injection intra-musculaire cause, à tous, une très vive douleur. Précisons que, dès l'amorce de l'amélioration clinique, la méthionine entraîne une hausse du rapport sérique $\frac{\text{cholestérol estérifié}}{\text{cholestérol total}}$, une élévation moindre du coefficient sérique : $\frac{\text{polypeptides}}{\text{urée}}$ et une acidose précoce et assez persistante, dont l'animal semble ne pas pâtir, mais dont il convient d'être averti. Avec la choline, il n'y a pas de baisse de la réserve alcaline, le coefficient $\frac{\text{polypeptides}}{\text{urée}}$ est le premier à être modifié dans le sens ascendant et l'augmentation du cholestérol estérifié du sérum est tardive.

Les résultats obtenus avec le **Litrison Roche,** à raison de deux à quatre dragées par jour, ont été très rapides et très satisfaisants, pour la plupart. Quant au méso-inositol, aux doses de un à quatre comprimés par jour, il a mieux fait que les cholérétiques et cholagogues ordinaires, mais nous déplorons le peu d'observations qu'il nous a été loisible de relever à son sujet.

Nous n'avons pu apprécier, personnellement, l'action des facteurs lipotropes dans les cirrhoses avec ascite et les hépatites infectieuses, mais il est facile d'admettre que, dans le premier cas, elle est intéressante, si on la compare à celle des médications or-

dinaires et que, dans le second, elle est incompatible avec l'hyper-azotémie consécutive à la néphrite inéluctable.

En somme, dans le traitement des hépatites subaiguës et chroniques, les facteurs lipotropes, dont le prix est, hélas, élevé, ouvrent des perspectives séduisantes, sans constituer, pour cela, une panacée.

Vu :
Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire, rapporteur,
E. DARRASPEN.

Vu :
Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire,
P. PONS.

Vu :
Le Président de la Thèse,
VINCENT.

Vu :
Le Doyen,
LEFEBVRE.

N° 987

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 13 Novembre 1951.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

ASCHKENAZY (A.). — *Ann. Nutrit. et Aliment.*, 1950, IV, 2, 141.

ASCHKENAZY (A.), POLONOVSKI (C.) et ROLLAND (J.-C.). — *Journ. de Physiol.*, 1949, 41, n° 4, 469.

ASCHKENAZY (A.), POLONOVSKI (C.) et ROLLAND (J.-C.). — *Revue du Sang*, 1948.

BASSET (J.). — *Bull. Acad. Vét.*, 1950, XXIII, 150.

BASTENIE (P.-A.), KOWALESKY (K.) et RUTMAN (S.). — *Acta gastro-enterol belg.*, 1948, 11, 369-385.

BELATRE (P.), MERLEN (J.-F.) et DUBRULLE. — *C. R. Soc. Biol.*, 1949, CXLIII, 15-16, 1032.

BÉNARD (H.) et GAJDOS (A.). — *Paris Médical*, 1949, n° 47, 576.

BÉNARD (H.) et GAJDOS (A.). — *Revue de Pathol. Comparée*, 1950, n° 615, 111.

BEST (C.-H.), HERSHEY (J.-M.) et HUMSTMAN (M.-E.). — *Journ. Physiol.*, 1932, 75, 56.

BEST (C.-H.), FERGUSON (G.-C.) et HERSEY (J.-M.). — *Journ. Physiol.*, 1933, 79, 94.

BEST (C.-H.) et Mc JEAN. — *Journ. Physiol.*, 1935, 89, 275.

BIENFET (V.). — *Annales de Méd. Vét.*, 1949, n° 3, 149.

BONFILS (S.). — *Paris Médical*, supplément 1950, n° 2, 53.

Cannon (P.-R.). — Some pathologie consequences of proteins and amino-acid deficiencies. — C. C. Thomas, Springfield, 1948.

Chaddock (T.-T.). — *Veterinary Medecine,* 1948, 43, 197.

Chaikoff (I.-L.), Eichorn (K.-B.), Connor (C.-L.) et Entenman (C.). — *Americ. Journ. Path.,* 1943, 19, 9.

Clavert (J.), Mandel (P.) et Jacob (M^lle M.). — *C. R. Ac. Sciences,* 1950, 230, n° 12, 1209.

Croft (P.-B.) et Peters (R.-A.). — *Nature,* 1945, 155, 175-176.

Dallemagne (J.), Gerebtzoff (A.) et Phillipot (E.). — *C. R. Soc. Biol.,* 1950, CXLIV, n^os 5-6, 457.

Drieux (H.) et Thierry (G.). — *Revue Pathol. Comparée,* 1950, n° 615, 127.

Darraspen (E.), Lombard (Ch.), Florio (R.) et Redon (P.). — *C. R. Soc. Biol.,* 1949, CXLIII, n^os 21-22, 1420.

Darraspen (E.) et Florio (R.). — Sur les facteurs dits Lipotropes; leur emploi en hépatologie. — *Rev. Méd. Vét.,* 1951, XIV, 129.

Favarger (P.). — *Actualités Biochimiques,* 1947, 11, 28.

Flery (P.) et Balatre (P.). — Exposés annuels de Biochimie Médicale, 9^me série, 305. - Masson, 1948.

Foglia (V.) et Mazzocco (P.). — *C. R. Soc. Biol.,* 1938, 125, 150.

Gajdos (A.). — *Revue d'hématologie,* 1946, 1, 117, 41.

Gavin (G.) et Mc Henry (E.-W.). — *Journ. Biol. Chem.,* 1941, 139, 485.

Gillman (L.), Chaikoff (I.-L.). — *Arch. Path.,* 1949, 48, 67.

Godfrain (J.-C.). — *Rev. Méd. Vét.,* 1950, XIII, 11, 519.

Gonnard (P). — La méthionine en Biologie.

Graef (L.), Negrin (J.) et Age (J.-P.). — *American Journ. Path.,* 1944, 20, 823

GUILHON (J.) et JULOU (L.). — *Bull. Acad. Vét.*, 1950, XXIII, 185.

GYORGY (P.) et GOLDBLATT (H.). — *J. Exp. Med.*, 1949, 39, 245, 68.

GYORGY (P.) et GOLDBLATT (H.). — *The Journ. Experim. Med.*, 1949, 90, n° 1, 73.

HERRMANN (G.-R.). — *Am. Heart. J.*, 1947, 33, 711, 12.

HIMSWORTH (H.-P.). — Conceptions nouvelles concernant la cirrhose de LAENNEC. — *Journées Médicales Toulousaines*, IV[e] Congrès, p. 97.

HIMSWORTH (H.-P.). — *J. Path. Bact.*, 1944, 56, 297.

HIMSWORTH (H.-P.). — Lectures on the liver and its diseases (Blackwell Scientific Publications), Oxfort, 1947.

HIMSWORTH (H.-P.) et GLYNN (L.-E.). — *Clin. Sci.*, 1944, 5, 133, 7.

KAHNE (E.) et LÉVY (J.). — *Journal de Physiol.*, 1949, 41, 3, 183.

KALK (K.). — *Deutsche Medez. Woch.*, 1950, 75, n° 7, 225.

KONDE (W.-N.). — *J. Americ. Vet. Med. Associat.*, 1949, 114, 74.

LANGERON (P.) et GIARD (P.). — *Annal. Endocrin.*, 1949, 10, 194.

LAVAQUE *in* GAJDOS (A.). — *Revue du Foie*, 1945, 4, 369.

LECOQ (R.). — *Presse Médicale*, 1948, 58, 597 et 1946, n° 34, 487.

LECOQ (R.), CHAUCHARD (P.) et MAZOUE (M[me] H.). — *C. R. Soc. Biol.*, 1947, 141, 220.

LECOQ (R.), CHAUCHARD (P.) et MAZOUE (M[me] H.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1948, 30, 296.

LÉVY (Marianne). — La Choline, facteur Lipotrope. — *Annal. Nutrit. et Aliment. F.*, 1948, 179.

LIÉGEOIS (F.). — Traité de Path. Méd. des Animaux Domestiques. — Gembloux, Jules Duclot édit., 1949, 3[me] édition.

LISCIA (M.). — *Maroc Médical*, 1950, 29, 305, 894.

LOMBARD (Ch.). — Cours magistral d'Anatomie Pathologique. — Année scolaire 1949-1950.

MATET (Mme A.), MATET (I.) et FRIDENSON (Mme O.). — *Journ. de Physiol.*, 147, 39, 381.

MATET (Mme A.), MATET (I.) et FRIDENSON (Mme O.). — *Journ. de Physiol.*, 1949, 41, 295.

MAUBOUSSIN (J.). — *Journ. Médic. et Chirur. Pratiques*, 1948, CXIX, 2.

Mc DIARMID et OTT (J.). — *Journ. Amer. Vet. Med. Assoc.*, 1947, 110, 34.

MISSONGER (J.). — La choline dans le traitement des anémies chez les carnivores. — *Thèse* doct. vét., Toulouse, 1939.

NEUMANN (A.-L.), KRIDER (J.-L.), JAMES (M.-F.) et JOHNSON (B.-C.). — *Journ. of Nutrition*, 1949, 38, 195.

LECOQ (R.) — *Revue de Pathol. Comparée*, 1950, n° 615, 119.

PIANA (G.). — *Rivista di Zootecnica*, 1950, n° 10, p. 319; n° 11, p. 349; n° 12, p. 384.

POLONOVSKI (N.) et GAJDOS (A.). — Exposés annuels de Biochimie Médicale, 8me série, 108; Masson, 1948.

RABONOWITZ (H.), KAUFMAN (B.). — *Am. J. Surg.*, 1941, 51, 366, 78.

ROBIN (V.). — *Recueil Méd. Vét.*, 1945, CXXI, 33.

ROBIN (V.). — *Rev. Génér. Méd. Vét.*, 1928, XXXVII, n° 439, 353.

SANTENOISE (D.). — Exposés annuels de Biochimie Médicale, 3me série; Masson, 1942.

SCHARF (A.). — *North. Americ. Veterin.*, 1949, 30, 316.

SUDRIE (J.). — Contribution à l'Etude de l'étio-pathogénie du foie gras, chez l'Oie. — *Thèse*, Toulouse, 1950.

TERROINE (I.). — *Ann. Nutrit. et Aliment.*, 1947, I, 40.

SIEGMUND (O.-A.) et MORRISSON (E.-J.). — *J. Amer. Vet. Med. Assoc.*, 1949, 114, 154.

VALDIGUIÉ (P.). — *Toulouse Médical*, 1948, n° 4, 274.
VERNE (J.) et HÉBERT (S.). — *C. R. Soc. Biol.*, CXLIV, nos 11-12, 711.
VERHAEGHE. — Les traitements modernes des hépatites. — Journées Médicales de Lille, 11 mai 1950.
WAHI (P.-N.). — *Arch. Path.*, 1949, 47, 119.
WILBUR (D.-L.). — *J. A. M. A.*, 1947, 134, 598-603,
WORINGER (P.). — Analyse *in Presse Médicale*, 1950, 58, nos 35-69.

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS. 9
INTRODUCTION. 11

CHAPITRE PREMIER

Rappel des rôles du Foie dans le Métabolisme des Lipides. 13

CHAPITRE II

Les Facteurs lipotropes. — Leurs bases physio-pathologiques :

1) Définitions : Stéatose. - Lipotropie. 17
2) La Stéatose. - Etiologie. 19
   a) Stéatose par déséquilibre alimentaire. 19
   b) Stéatose par trouble de la nutrition. 24
   c) Stéatose par troubles hormonaux. 26
   d) Stéatose d'origine microbienne et toxique. . . . 28
3) La cirrhose expérimentale. Son obtention. Son étiologie Sa reversibilité. 29

CHAPITRE III

Mécanisme d'action des Facteurs lipotropes. 33

CHAPITRE IV

Pharmacodynamie de la Choline, de la Méthionine, de l'Inositol et d'un complexe lipotropique 37

CHAPITRE V

Ces quatre facteurs lipotropes en clinique :

1) Régime préconisé. 45
2) Produits et doses prescrits. 48
3) Observations. 51

Conclusions. 65
BIBLIOGRAPHIE. 69